

A eletroporação irreversível como alternativa no tratamento do Câncer de Próstata

Irreversible electroporation as an alternative Prostate Cancer treatment

DOI:10.34119/bjhrv6n5-025

Recebimento dos originais: 28/07/2023

Aceitação para publicação: 30/08/2023

Catharina Hoff Britto Dias

Graduanda em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: catharina.hoff@sempreceub.com

Cristiano Hoff Britto Dias

Graduando em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: cris.hoff.britto@sempreceub.com

Luisa de Melo Brandão

Graduanda em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: luisa.brandao@sempreceub.com

Gabriella Nataly Teixeira Monteiro

Graduanda em Ciências Médicas pelo Centro Universitário Unieuro

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Avenida das Nações, Trecho 0, Conjunto 05, Brasília – DF

E-mail: gabriella52434@unieuro.com.br

Guilherme Nascimento Queiroz

Graduando em Ciências Médicas pelo Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: guig.queiroz@sempreceub.com

Nivaldo Pereira Alves

Doutor em Patologia Molecular

Instituição: Centro de Ensino Unificado de Brasília (CEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-075

E-mail: nipeal@gmail.com

RESUMO

No Brasil, o câncer prostático é uma doença com elevada incidência e prevalência na população, causando grande sofrimento para indivíduos, familiares e onerando o sistema de saúde pública do país, e com o envelhecimento esperado da população, a incidência tende a aumentar nos próximos anos. Atualmente, com métodos diagnósticos mais precisos e com a população mais atenta à sua saúde, o diagnóstico da doença ocorre em estágios mais precoces de seu desenvolvimento, quando a doença ainda está localizada. Nesse contexto, as terapias recomendadas são a prostatectomia radical ou a radioterapia. Esses métodos terapêuticos demonstraram ser efetivos no controle da doença, porém, lesões iatrogênicas em regiões próximas às células tumorais, ocasionam efeitos colaterais irreversíveis, como a disfunção erétil, o que prejudica a qualidade de vida dos pacientes submetidos a esses procedimentos, o que gera um maior estigma com o tratamento. Com o intuito de minimizar os efeitos adversos do tratamento, novas técnicas terapêuticas surgiram, entre elas a eletroporação irreversível, a qual utiliza sondas posicionadas diretamente no tumor, que liberam pulsos repetidos de eletricidade de até 3.000 volts, restritos ao campo delimitado pelas sondas, ocasionando a morte celular por apoptose e preservando estruturas adjacentes.

Palavras-chave: Câncer de Próstata, eletroporação irreversível, tratamentos focais.

ABSTRACT

Prostate cancer has a high incidence and prevalence in the Brazilian population, causing great suffering to patients and their families, in addition it is costly to the public healthcare system. In accordance with the aging population of the country, the incidence of this disease tends to increase in the next few years. Currently, with more accurate diagnostic methods and with the population being more attentive to their health, the diagnosis of the disease occurs at earlier stages of its development, when the disease is still localized. At this stage, the recommended treatments are either radical prostatectomy or radiotherapy. These therapeutic methods are proven to be effective in controlling the disease, however, iatrogenic lesions in regions close to the tumor cells, can cause irreversible side effects, such as erectile dysfunction, which impairs the quality of life of patients undergoing these procedures, which generates a great stigma with the treatment. In order to minimize the adverse effects of those treatments, new therapeutic techniques have emerged, including irreversible electroporation, which uses probes positioned directly on the tumor, that releases repeated pulses of electricity of up to 3,000 volts, restricted to the field delimited by the probes, causing cell death by apoptosis and preserving adjacent structures.

Keywords: Prostate Cancer, irreversible electroporation, focal therapy.

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados do INCA (1) (Instituto Nacional de Câncer) o câncer de próstata é o terceiro tipo de carcinoma mais prevalente na população brasileira, e se considerarmos apenas a população masculina, é o segundo, apenas atrás do câncer de pele não melanoma. Tumores de próstata correspondem a 10,2% de todos os casos de câncer no país, com a estimativa de 72.000 novos casos diagnosticados em 2023, e uma taxa de mortalidade em 2020 de 9,88 a cada 100.000 homens (2).

O câncer de próstata é considerado uma doença mais prevalente em idosos (3), já que no mundo, 75% dos casos são diagnosticados após os 65 anos, por isso, com o envelhecimento da população associado a melhora de técnicas diagnósticas, um aumento da incidência é esperado (2).

Em seu estágio inicial, a doença pode ser assintomática, e os sintomas iniciais estão relacionados a obstrução mecânica da uretra pelo aumento da próstata, como dificuldade ao urinar, maior frequência de micções e diminuição do fluxo urinário. E quando a doença progride podem aparecer sintomas como dor óssea devido a metástases e infecções sistêmicas (4).

Quando a doença é diagnosticada em seus estágios iniciais, apresenta maior chance de resposta ao tratamento (4), por isso o diagnóstico precoce é essencial para o prognóstico da doença. E para isso, é importante a realização do toque retal e da dosagem do antígeno prostático específico (PSA) logo no início do quadro urinário, e, caso estes exames estejam alterados, é necessário encaminhar o paciente para uma ultrassonografia transretal e posterior biópsia, confirmando assim o diagnóstico de câncer de próstata. (4,5)

A escolha do método terapêutico mais adequado é individualizada, dependendo de fatores como o estadiamento da doença e sua histologia, além de idade, performance e comorbidades do paciente. Para doenças localizadas, as técnicas terapêuticas mais utilizadas são a radioterapia, cirurgia e a observação ativa (6), cada técnica com suas vantagens e desvantagens.

Entre os efeitos colaterais mais comuns da cirurgia e radioterapia prostáticas estão a disfunção erétil e a incontinência urinária devido a danos em tecidos adjacentes à próstata. Neste contexto surgiram novas técnicas focais que visam a eliminação do tumor sem o acometimento de estruturas adjacentes, o que diminuiria os efeitos colaterais. (7)

Entre essas técnicas está a eletroporação irreversível, na qual sondas são posicionadas ao redor do tumor, e liberam pulsos elétricos repetidos com altas cargas, criando poros irreversíveis na membrana celular de células tumorais, o que leva à morte celular. (7)

2 METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão narrativa, artigos científicos foram buscados nas plataformas Scholar Google e Pubmed, utilizando os seguintes termos de busca: câncer de próstata, eletroporação irreversível, terapias focais, qualidade de vida, prostatectomia radical e radioterapia prostática.

Como critérios de inclusão, foram aceitos artigos escritos em Português ou Inglês, disponíveis de forma integral e gratuita para acesso online, publicados a partir de 2016. Além

disso, com o intuito de buscar informações adicionais sobre dados epidemiológicos do câncer de próstata, o site do INCA (Instituto Nacional de Câncer), foi consultado. No total, foram obtidas 23 referências.

3 DISCUSSÃO

O câncer de próstata é uma doença com grande prevalência na população brasileira, e, entre as técnicas mais prevalentes para o tratamento de doenças localizadas estão a prostatovesicuclectomia radical retropúbica e a radioterapia, técnicas que são efetivas para o controle da doença, porém podem causar grande prejuízo na qualidade de vida.

A prostatovesicuclectomia radical retropúbica, também conhecida como prostatectomia radical, é atualmente o padrão ouro para o tratamento do câncer de próstata localizado e demonstra bons resultados no controle da doença, porém pode causar efeitos colaterais que geram prejuízos funcionais ao paciente. (8)

Durante o procedimento, possíveis lesões cirúrgicas no nervo cavernoso ou lesões vasculares no corpo cavernoso peniano podem levar a disfunção erétil irreversível, definida como uma incapacidade de iniciar ou sustentar uma ereção que possibilite uma relação sexual adequada (9), o que gera um grande acometimento da saúde mental do paciente, levando a quadros depressivos, problemas conjugais e possível abandono do tratamento. Entre outros efeitos colaterais presentes após a prostatectomia radical estão a incontinência urinária e a estenose da uretra. (10)

Outra alternativa terapêutica comumente empregada é a radioterapia prostática, na qual o tumor é irradiado com radiação ionizante, o que leva a morte celular, porém, outras estruturas, que não a próstata, podem ser atingidas pela radiação, gerando efeitos colaterais. Entre os efeitos colaterais mais comuns após a radioterapia estão a proctite, a incontinência urinária e a disfunção erétil; sintomas sistêmicos como a fadiga e o linfedema também podem estar presentes. Esses sintomas são transitórios na maioria dos casos, porém podem ser definitivos. (11)

Como as técnicas convencionais de tratamento para doença localizada podem provocar efeitos colaterais que limitam a adesão ao tratamento, afetando a qualidade de vida de pacientes, novas técnicas ablativas estão sendo desenvolvidas com o intuito de diminuir esses efeitos colaterais ao serem minimamente invasivas, guiadas por imagem e restritas ao tecido lesado, poupando áreas adjacentes. Entre essas novas técnicas está a eletroporação irreversível. (12)

A eletroporação irreversível pode ser realizada através de procedimentos minimamente invasivos ou por via laparoscópica, na qual entre 2 e 6 eletrodos monopolares são inseridos

precisamente no tumor, com seu posicionamento sendo conferido através de ultrassonografia ou tomografia computadorizada intra operatórios. Então 50 a 100 pulsos de energia com duração de 100 microssegundos são liberados entre cada par de eletrodos.

A carga necessária para provocar a morte celular varia conforme características como tamanho, forma e estrutura do tecido alvo e o número de pulsos, geralmente variando entre 300 e 1000 volts por centímetro durante 100 pulsos e, no máximo 3000V por cm (17), com a carga máxima sendo inversamente proporcional ao número de pulsos necessário, por esse motivo, o procedimento deve ser preparado consultando parâmetros pré estabelecidos para cada tipo de tecido e individualizado para cada paciente.

Outros cuidados necessários durante a eletroporação são a necessidade de sincronização entre os pulsos elétricos e momentos refratários do ciclo cardíaco, para evitar interferência elétrica na contração miocárdica, mesmo que a arritmia provocada pela eletroporação seja rara (15). E também a presença do efeito joule, no qual pulsos repetitivos podem ocasionar aumento discreto da temperatura no condutor, neste caso o tecido lesado, mesmo sendo considerado um método ablativo não térmico, o que aumenta a condutividade do tecido e conseqüentemente, o tamanho da área sendo irradiada. (13)

Ao serem atingidas por cargas elétricas repetidas com grande frequência, nanoporos são formados na bicamada fosfolipídica das células tumorais de maneira irreversível, afetando sua permeabilidade. Com isso, a célula perde seu equilíbrio osmótico e conseqüentemente ocorre a morte celular por apoptose dentro de horas após o procedimento. (13 e 14)

Outro mecanismo que auxilia a provocar a morte celular na eletroporação é a depleção do aporte sanguíneo para o tumor por meio da ação direta da eletricidade na musculatura lisa da parede vascular, provocando sua contração, e conseqüentemente, diminuindo sua capacidade de suprir as células cancerosas. (14) Para evitar a contração de outras cadeias musculares é necessário fazer o bloqueio neuromuscular e avaliar periodicamente o posicionamento dos eletrodos utilizando métodos de imagem (15)

Após o processo de apoptose, as células afetadas são absorvidas pelo sistema imune, e o tecido sadio tem a capacidade de ser regenerado por mecanismos inatos. Esse processo impede a formação de fibrose local, auxiliando a manter a estrutura original do tecido, não comprometendo áreas adjacentes. (15)

Atualmente, a eletroporação é mais utilizada como medida terapêutica para tumores de próstata, fígado e pâncreas (13). No sítio prostático, em um estudo alemão com 429 pacientes participantes, com doenças em diferentes estágios, em 6 anos de acompanhamento após o procedimento, 94% dos pacientes com doença em estágios iniciais não apresentaram recidiva,

esse número cai para 84% para pacientes com doença intermediária e 60% com doenças mais agressivas, portanto a eletroporação irreversível se mostrou um método eficaz para o tratamento da doença localizada. (16)

Com relação aos efeitos colaterais, os mais encontrados foram a retenção urinária transitória (9,1%) e a disúria (3,8%). Todos os pacientes que antes do procedimento não apresentavam incontinência urinária, mantiveram a capacidade de retenção urinária, e quanto a disfunção erétil, 45% dos pacientes relataram esse sintoma de maneira moderada e transitória, enquanto 11,3% relataram a forma severa no primeiro ano e apenas 3% dos pacientes persistiram com esse sintoma após esse período (16).

Um artigo de revisão, que analisou os resultados de 26 estudos clínicos, conclui que a eletroporação irreversível é uma alternativa eficaz para o controle a curto prazo de doenças localizadas, além disso, em nenhum dos estudos analisados, os pacientes desenvolvem efeitos adversos severos após o procedimento, o que indica uma maior segurança desse método. Porém, como é um procedimento novo, estudos que acompanham esses pacientes por intervalos maiores são necessários para avaliar o risco da persistência de sítios residuais de doença e o risco de metástase à distância após o procedimento (17).

Em um estudo australiano que realizou a eletroporação irreversível como tratamento primário em tumores prostáticos de < 25mm em 64 pacientes, 40 realizaram biópsias após um ano de tratamento, que evidenciou a ablação total do tumor em 87,5% dos casos e recorrência significativa *in situ* de 7,5%. Neste estudo, 100% dos pacientes não desenvolveram a incontinência urinária após o primeiro procedimento e 85,71% permaneceram com a função sexual inalterada. (18)

Em exames de imagens realizados seis meses após o procedimento, quando comparados a imagens utilizadas no estadiamento da doença, mostram que, em 5 dos 6 pacientes estudados, a doença regrediu. O volume da lesão no paciente que não regrediu foi considerado como fator responsável pela falha no tratamento, por isso, uma nova eletroporação foi realizada. Além disso, os 6 pacientes deste estudo também apresentaram redução média de 73% nos níveis séricos de PSA em seis meses e nenhum paciente relatou incontinência urinária ou disfunção erétil após a ablação. Esses resultados indicam a eficiência da eletroporação irreversível no controle da doença. (19)

O padrão ouro para a avaliação de recorrências é uma nova biópsia prostática, mas quando exames de imagens não mostram lesões ou não há o aumento do PSA, os pacientes podem recusar esse procedimento. (18)

Com relação a qualidade de vida, em um estudo que avaliou periodicamente 60 pacientes que realizaram a eletroporação irreversível em um intervalo de um ano, mostrou que 100% mantiveram a capacidade de reter urina voluntariamente, e 68% não desenvolveram a disfunção erétil. Os casos que desenvolveram disfunção erétil foram associados a maior idade do paciente e pior performance sexual anterior ao tratamento. (20) Esse número ainda é menor do que quando comparado aos tratamentos tradicionais, como cirurgia e radioterapia, no qual cerca de 50% dos pacientes desenvolvem a disfunção erétil. (15)

A eletroporação também pode ser utilizada como segunda via de tratamento, após falha no controle da doença com os métodos tradicionais, incluindo a braquiterapia, com resultados positivos (21). Atualmente, o estudo SAFE (22) acompanha o processo de tratamento de 20 pacientes com doença prostática que realizaram a eletroporação irreversível em tumores recorrentes após radioterapia ou crioterapia, com objetivo de observar se este método é capaz de tratar doenças recorrentes.

Além disso, em estudos experimentais, a eletroporação está sendo usada em modelos animais para tratar metástases ósseas de câncer de próstata quando associada a radioterapia, com resultados promissores (23).

Uma limitação para o uso amplo da eletroporação na prática médica é a baixa disponibilidade de equipamentos capazes de realizar o procedimento, uma vez que apenas um fabricante produz tal equipamento, o Nanoknife®System (AngioDynamics)(14).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroporação irreversível é um método terapêutico que demonstra ser efetivo no controle do câncer prostático localizado, obtendo resultados semelhantes aos métodos atualmente considerados padrão ouro para o tratamento dessa doença. Além disso, em estudos observacionais, a eletroporação foi capaz de provocar menos efeitos colaterais permanentes, o que gera a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.

A partir deste fato, a população suscetível a essa doença pode se sentir mais confortável e incentivada a realizar o rastreamento e posterior tratamento deste quadro, uma vez que o risco de desenvolver disfunção erétil no tratamento, um dos maiores receios da população masculina já que prejudica a qualidade de vida e a vida familiar, é menor.

Porém, como o tratamento do câncer com a eletroporação irreversível ainda é um método novo, novos estudos clínicos que avaliem esse tratamento em populações maiores ainda são necessários, principalmente avaliando o risco de metástases à distância e recidivas locais após a realização do procedimento.

Além disso, para comprovar a efetividade deste método no tratamento do câncer prostático e a melhora na qualidade de vida, são necessários estudos comparativos com avaliações periódicas de imagem, nível do PSA e biópsia prostática quando possível entre a eletroporação, a prostatectomia radical e a radioterapia.

Outro fator ainda limitante para o uso na prática clínica deste método é a baixa disponibilidade de equipamentos aptos a realizarem esse procedimento, uma vez que existe apenas um fabricante, portanto atualmente no país esse método está restrito em centros especializados.

REFERÊNCIAS

1. “INCA Estima 704 Mil Casos de Câncer Por Ano No Brasil Até 2025.” Instituto Nacional de Câncer - INCA, 23 Nov. 2022, www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025.
2. Gomes do Nascimento, E., G. A. . Filgueiras de Carvalho, G. . Paiva da Costa Jardim, J. Lopes Dias, e H. Serpa de Figueiredo Junior. “Epidemiologia Do câncer De próstata No Brasil Nos últimos 10 Anos”. *Revista De Saúde*, vol. 13, nº 2, julho de 2022, p. 48-52, doi:10.21727/rs.v13i2.2855.
3. “Câncer de Próstata.” Instituto Nacional de Câncer - INCA, 4 June 2022, www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata.
4. Fernandes B. B., Viana G. M. C., Kullak J. H., Filho L. F., Ferreira V. B. R., Pena V. de S., e Reis B. C. C. “O Diagnóstico Precoce Do Câncer De Próstata: Uma Revisão De Literatura”. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, Vol. 9, May 2022, p. e10028, doi:10.25248/reamed.e10028.2022.
5. Bravo, B. S., J. da S. Caiado, R. H. P. Meier, E. M. Macente, P. L. P. Nunes, A. K. V. N. Silva, and F. B. de Carvalho. “Câncer De Próstata: Revisão De Literatura / Prostate Cancer: Literature Review”. *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 5, no. 1, Jan. 2022, pp. 567-7, doi:10.34119/bjhrv5n1-047.
6. Ponte, J. P., A. L. de C. Cardoso, C. A. M. Aires, N. D. Moro, B. B. Silva, G. de L. Sousa, C. K. A. da Silva, and J. B. Netto. “Tratamento Do câncer De próstata hormônio refratário Atual E Suas inovações: Revisão De Literatura / Treatment of Current Prostate Hormone Refractory Cancer and Its Innovations: Literature Review”. *Brazilian Journal of Health Review*, vol. 4, no. 2, Mar. 2021, pp. 6924-30, doi:10.34119/bjhrv4n2-238.
7. Ahdoot, Michael et al. “Contemporary treatments in prostate cancer focal therapy.” *Current opinion in oncology* vol. 31,3 (2019): 200-206. doi:10.1097/CCO.0000000000000515
8. Hernandez, Mary Cristina Xavier, et al. "Qualidade de vida e autopercepção de saúde de pacientes submetidos à prostatectomia radical e os determinantes sociais de saúde." *Enfermería Global* 22.3 (2023): 179-220.
9. Santos, C. C. T., T. M. Lago, e J. de A. Peixoto. “As contribuições Da Fisioterapia Em disfunções Sexuais Masculinas: Revisão De Literatura”. *Revista Coleta Científica*, vol. 6, nº 11, junho de 2022, p. 09-18, doi:10.5281/zenodo.6629579.
10. de Lima Araújo, Marcelo Vinícius, et al. "Biofeedback na disfunção erétil e qualidade de vida em pacientes pós-prostatectomia radical: uma revisão sistemática." *Research, Society and Development* 12.3 (2023).
11. Santos, A. R. H. da S., A. C. V. Teixeira, e L. F. dos S. Maia. “CÂNCER DE PRÓSTATA: EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO DA RADIOTERAPIA”. *Revista Atenas Higeia*, vol. 4, nº 1, junho de 2022.
12. Cribbs, Kristen A et al. “Real-World Comparative Safety and Effectiveness of Irreversible Electroporation and High-Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer Ablation.” *Urology* vol. 174 (2023): 7-17. doi:10.1016/j.urology.2023.01.024

13. Aycock, Kenneth N, and Rafael V Davalos. "Irreversible Electroporation: Background, Theory, and Review of Recent Developments in Clinical Oncology." *Bioelectricity* vol. 1,4 (2019): 214-234. doi:10.1089/bioe.2019.0029
14. Silva, Thiago Pereira Fernandes da, et al. "Papel da imagem na indicação da eletroporação irreversível no manejo terapêutico do adenocarcinoma de pâncreas." *Radiologia Brasileira* 56 (2023): 42-49.
15. Conceição Fernandes, Pedro, and Bruno Jorge Pereira. "Focal Therapies for the Treatment of Localized Prostate Cancer: The Role of Irreversible Electroporation – Present or Future?" *Acta Urológica Portuguesa*, vol. 33, no. 3, 2016, pp. 104–108, <https://doi.org/10.1016/j.acup.2016.10.001>.
16. Guenther, E et al. "Prostate cancer treatment with Irreversible Electroporation (IRE): Safety, efficacy and clinical experience in 471 treatments." *PloS one* vol. 14,4 e0215093. 15 Apr. 2019, doi:10.1371/journal.pone.0215093
17. Ong, Sean et al. "Irreversible Electroporation for Prostate Cancer." *Life (Basel, Switzerland)* vol. 11,6 490. 27 May. 2021, doi:10.3390/life11060490
18. Yaxley, William John et al. "Focal therapy for prostate cancer with irreversible electroporation: Oncological and functional results of a single institution study." *Investigative and clinical urology* vol. 63,3 (2022): 285-293. doi:10.4111/icu.20210472
19. Gülerüz Kızıl, Pınar et al. "Evaluation of clinical and mpMRI findings of irreversible electroporation therapy for the treatment of localized prostate cancer: Preliminary results." *Turkish journal of urology* vol. 47,4 (2021): 299-304. doi:10.5152/tud.2021.21040
20. Scheltema, Matthijs J et al. "Impact on genitourinary function and quality of life following focal irreversible electroporation of different prostate segments." *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* vol. 24,5 (2018): 268-275. doi:10.5152/dir.2018.17374
21. Murray, Katie S et al. "Irreversible Electroporation for Prostate Cancer as Salvage Treatment Following Prior Radiation and Cryotherapy." *Reviews in urology* vol. 19,4 (2017): 268-272. doi:10.3909/riu0755
22. Marra, Giancarlo et al. "The SAFE Pilot Trial-SALvage Focal Irreversible Electroporation-For Recurrent Localized Prostate Cancer: Rationale and Study Protocol." *Frontiers in surgery* vol. 9 900528. 7 Jun. 2022, doi:10.3389/fsurg.2022.900528
23. Rojo, Raniv D et al. "Combinatorial effect of radium-223 and irreversible electroporation on prostate cancer bone metastasis in mice." *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group* vol. 38,1 (2021): 650-662. doi:10.1080/02656736.2021.1914873